

分子動力学計算によるイオン性 SDS ミセルおよび

非イオン性 C₁₂E₈ ミセルへの難溶性分子の

可溶化自由エネルギープロフィール

(名大院・工¹, 立命館大・薬², 名大院・工 計算セ³)○高林宏彰¹, 藤本和士², 吉井範行³, 岡崎進¹Molecular Dynamics Study of Free Energy Profile of Solubilization of Insoluble Molecules in Ionic SDS and Non-ionic C₁₂E₈ micelles(Graduate School of Engineering, Nagoya Univ.¹, Department of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan Univ.², Center for Computational Science, Nagoya Univ.³)○Hiroaki Takabayashi¹, Kazushi Fujimoto², Noriyuki Yoshii³, Susumu Okazaki¹

【序】ミセルの存在下では、溶媒に溶けにくい分子がミセルに結合することにより溶解する。これを可溶化という。これにより疎水性の分子が水中に溶解することができる。化粧品、食品、薬品、インクなどでは、この性質を利用して難水溶性の成分を水中に分散させている。可溶化について、実験的にはミセル水溶液への溶質分子の溶解度の測定を行い、溶質分子のミセル中と溶液中の濃度比を求めることで溶質分子のミセルへの結合量や可溶化の自由エネルギーが求められてきた¹。また、NMR を利用することにより、溶質分子のミセル内での大まかな結合位置についての情報も得られてきた²。しかしながら、これらの実験から得られた知見からは、溶質分子がミセルのどの部位に結合するか、またどの程度の強さで結合するかといった点において、分子レベルの十分に詳細な知見は得られていない。そこで、本研究では分子動力学(MD)シミュレーションを用いることにより、溶質分子とミセルとの相互作用に関して原子・分子レベルでの微視的な知見を得ることを目的とする。非イオン性界面活性剤である Octaethylenglycol Monododecyl Ether (C₁₂E₈) からなるミセルを対象とし、難水溶性のメタン分子をはじめ、メタノール、メチルアミンについて可溶化に伴う自由エネルギープロフィールを平均力計算を用いて評価する。これによりミセルのどの部位に溶質分子が結合するのか、またどのような相互作用が結合に影響を与えているのか、といった可溶化の分子論を明らかにする。また、本研究室でこれまでに進めてきたイオン性の Sodium Dodecyl Sulfate (SDS)ミセルへの溶質分子の可溶化^{3,4}との比較により、イオン性ミセルと非イオン性ミセルの可溶化の描像の違いを明らかにする。

【計算方法】水中で安定に存在することが知られている C₁₂E₈ 分子 100 個からなる球状ミセルに、水分子 52000 個および溶質分子 1 つを加えた系を対象とした。MD 計算には本研究室を中心に開発した高並列汎用分子動力学シミュレーションソフト MODYLAS⁵ を用いた。圧力制御に Andersen の方法、温度制御に Nosé-Hoover chain 法をそれぞれ使い、圧力を 1 atm、

温度を 300 K に制御した。時間刻みは 2 fs、長距離計算は Particle Mesh Ewald (PME) 法を用いた。C₁₂E₈および水分子のポテンシャルモデルには、CHARMM および TIP4P をそれぞれ用いた。

溶質分子とミセル間に働く平均力 $\langle F(r) \rangle$ から

$$\Delta G(r) = -\int_{r_0}^r \langle F(r') \rangle dr'$$

に従って自由エネルギープロファイル $\Delta G(r)$ を求めた。ここで r はミセルと溶質分子の重心間距離であり、これを固定するために SHAKE/ROLL 法を用いた。ミセルと溶質分子間の距離は 0.5 から 5.5nm まで 0.5nm ごとに 11 点とった。各点にて少なくとも 6 ns の MD 計算を行い平均力を求めた。平均力の収束の悪い点においては、さらに MD 計算を追加した。

【結果と考察】図 1 に C₁₂E₈ ミセルへの結合に伴う $\langle F(r) \rangle$ および $\Delta G(r)$ を示す。 $\Delta G(r)$ の結果からメタンはミセル中心で安定化し局在化するが、メタノール、メチルアミンはいずれも不安定化し可溶化しないことが分かる。メタンでは、C₁₂E₈ ミセルの疎水基と接触する $r \leq 2.5$ nm において平均力が負の値となるが、これはメタンの水分子との疎水性相互作用による結果、メタンがミセルにとりこまれようとする引力的な力が働くことを示している。また、メタンの取り込み過程においては、エネルギー障壁が見られず、メタンは C₁₂E₈ ミセルにスムーズに取り込まれると考えられる。次に親水的なメタノールおよびメチルアミンについては、C₁₂E₈ ミセル疎水部の領域で自由エネルギープロファイルはそれぞれ +5 kJ/mol および +15 kJ/mol 程度の正の値を示しており、C₁₂E₈ ミセル内部で不安定化していることが分かる。先行して行った SDS ミセルにおける可溶化の結果と比較すると、メタン、メタノールの結合ではいずれのミセルについても同じ挙動を示すが、メチルアミンの場合のみ、C₁₂E₈ ミセルでは可溶化しないのに対し SDS ミセルではミセル表面付近に局在化するという相違がみられた。これは SDS ミセルでは大きな表面電荷をもちメチルアミンの親水基がそれに配向するのにに対し、C₁₂E₈ ミセルではそのような電荷が存在しないことにより配向による安定化が起こらないものと考えられる。

【参考文献】

1. A. Wishnia, J. Phys. Chem. 67, 2079 (1963).
2. G.J. Duns, L.W. Reeves, D.W. Yang, D.S. Williams, J. Colloid Int. Sci. 173, 261 (1995).
3. K. Fujimoto, N. Yoshii, S. Okazaki, J. Chem. Phys. 133, 074511 (2010).
4. K. Fujimoto, N. Yoshii, S. Okazaki, J. Chem. Phys. 136, 014511 (2012).
5. Y. Andoh, et al., J. Chem. Theory Comput. 9, 3201 (2013).

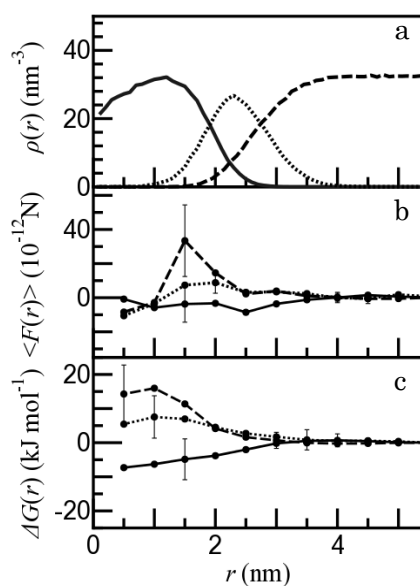


図 1. C₁₂E₈ ミセルの(a)動径密度プロファイル(実線：疎水基、点線：親水基、破線：水),(b)C₁₂E₈ ミセルに溶質分子を可溶化させた際の平均力,および(c)自由エネルギープロファイル.(実線：メタン、点線：メタノール、破線：メチルアミン)